

REC'D 26 JUL 2004

WIPO

PCT



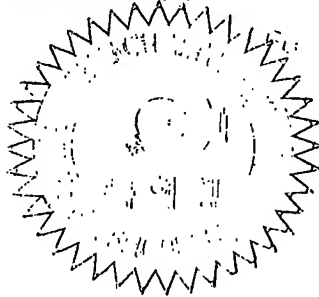
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0046550
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 07월 09일
Date of Application JUL 09, 2003

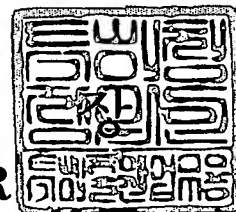
출원인 : 주식회사종근당
Applicant(s) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.



2004 년 07 월 09 일

특 허 청

COMMISSIONER



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.07.09
【발명의 명칭】	타크롤리무스의 속용성 고체분산체 및 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】	The solid dispersion and manufacturing process for the rapid dissolution of tacrolimus
【출원인】	
【명칭】	종근당
【출원인코드】	1-1998-003499-0
【대리인】	
【성명】	노재철
【대리인코드】	9-2002-000007-2
【포괄위임등록번호】	2003-046078-0
【대리인】	
【성명】	이종영
【대리인코드】	9-2002-000377-8
【포괄위임등록번호】	2003-046076-5
【대리인】	
【성명】	이우영
【대리인코드】	9-2002-000609-4
【포괄위임등록번호】	2003-046077-2
【대리인】	
【성명】	천효남
【대리인코드】	9-2002-000361-2
【포괄위임등록번호】	2003-046075-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신희종
【성명의 영문표기】	SHIN, Hee Jong
【주민등록번호】	520114-1068219
【우편번호】	420-022
【주소】	경기도 부천시 원미구 중2동 14-1 연화마을 1404동 101호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

임종래

【성명의 영문표기】

LIM, Jong Lae

【주민등록번호】

670418-1482118

【우편번호】

330-814

【주소】

충청남도 천안시 직산면 모시리 253-38 동보아파트 102동 738호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

기민호

【성명의 영문표기】

KI, Min Hyo

【주민등록번호】

690324-1548419

【우편번호】

330-766

【주소】

충청남도 천안시 신방동 신동아아파트 102동 105호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

윤지훈

【성명의 영문표기】

YUN, Ji Hun

【주민등록번호】

760921-1650216

【우편번호】

330-090

【주소】

충청남도 천안시 쌍용동 1548 월봉대우아파트 102동 1404호

【국적】

KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인

노재철 (인) 대리인

이종영 (인) 대리인

이우영 (인) 대리인

천효남 (인)

【수수료】

【기본출원료】

15 면 29,000 원

【가산출원료】

0 면 0 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

0 항 0 원

【합계】

29,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스와 고체분산체의 담체로서 고형의 계면활성제를 이용하여 분산시킨 고체분산체에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 타크롤리무스 약물을 HLB 값이 7 이상이며, 실온에서 고형인 계면활성제 내에 분산시킨 타크롤리무스의 속용성 고체분산체 및 이의 제조방법, 이를 함유하는 제제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 고체분산체는 용출률이 우수하여 이를 이용하여 신속한 약물방출을 보이는 타크롤리무스의 제제를 제조할 수 있으며, 또한 우수한 경구흡수율을 가짐으로 생체이용률을 높일 수 있다.

【색인어】

타크롤리무스, 고형의 계면활성제, 고체분산체

【명세서】

【발명의 명칭】

타크롤리무스의 속용성 고체분산체 및 이의 제조방법{The solid dispersion and manufacturing process for the rapid dissolution of tacrolimus}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스와 고체분산체의 담체로서 고형의 계면활성제를 이용하여 분산시킨 고체분산체에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 타크롤리무스 약물을 HLB 값이 7 이상이며, 실온에서 고형인 계면활성제 내에 분산시킴으로써 계면활성제가 담체기능과 용출개선 기능을 한꺼번에 수행할 수 있도록 하는 타크롤리무스의 속용성 고체분산체에 관한 것이다. 본 발명에 따른 고체분산체는 용출률이 우수하여 이를 이용하여 신속한 약물방출을 보이는 타크롤리무스의 제제를 제조할 수 있으며, 또한 우수한 경구흡수율을 가짐으로 생체이용률을 높일 수 있다.

<2> 난용성 약물의 용출률 개선을 위해서 약물 입자의 분쇄, 계면활성제 등의 첨가를 통한 약물의 가용화, 마이크로에멀전 및 고체분산체 등이 보편적으로 응용되고 있으며, 그 중 고체분산체는 고형의 담체에 약물을 비정질 상태로 분산시켜 용출을 향상시키는 방법으로, 고형의 담체와 약물을 적절한 유기용매에 용해 또는 용융시킨 후 건조 또는 냉각하여 제조한다.

- <3> 본 발명에서 사용된 약물인 17-알릴-1,14-디하이드록시-12-[2-(4-하이드록시-3-메톡시 사이클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥시-4-아자트리 시클로[22.3.1.0.4.9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온(이하 '타크롤리무스'라 한다)는 공고 된 유럽특허공보 제184162호에 기술되어 있는 바와 같이 면역억제 활성 및 항미생물 활성과 같은 약물학적 활성을 가지고 있으며, 따라서 이식에 대한 거부반응, 골수이식에 의한 이식편대 숙주 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환등의 치료 및 예방에 유용한 약물로 알려져 있다.
- <4> 그러나, 상기 타크롤리무스 약물은 물에 난용성이기 때문에 경구투여시에 타크롤리무스 약물이 혈액내로 흡수되는 비율은 불충분하며, 경구투여시에 생체이용률이 낮다는 문제점이 있다.
- <5> 상기 문제점을 해결하고자 일본 특허공개공보 소 62-277321호에는 타크롤리무스를 포함 하는 난용성 약물 및 수용성 중합체를 함유하는 고체분산체가 개시되어 있으나, 상기 고체분산 체의 경구흡수율은 눈에 띄게 차이나는 경향이 있다고 알려져 있다.(WO 1998/46268)
- <6> 또한 미국특허공보 제6,346,537호에는 타크롤리무스를 포함하는 난용성 약물, 계면활성 제 및 고형기제를 함유하는 의약조성물이 개시되어 있으며, 상기 고형기제는 고체분산체를 형 성할 수 있는 고체의 기체로서 수용성 중합체, 당류 및 경질무수규산 등을 사용하는 것으로 제 시하고 있으나, 상기 고형기제를 사용하는 경우에도 일본 특허공개공보 소 62-277321호에 기술 된 고체분산체와 마찬가지로 난용성 약물의 용출률을 기대이상 향상시키지 못하기 때문에, 이 를 극복하고자 난용성 약물인 타크롤리무스, 고형기제 및 계면활성제를 함께 용해시킨 후 유기 용매를 제거하여 상기 고형기제에 타크롤리무스와 계면활성제를 함께 분산시킨 기술을 제시하 고 있다. 하지만 여기서 사용된 계면활성제의 용도가 고체분산체의 담체로는 제시된 바 없다.

- <7> 또한 대한민국 공개특허공보 제2001-0006070호에는 수난용성 약물과 2이상의 계면활성제를 포함하는 의약조성물이 개시되어 있으나, 상기 종래기술은 하나의 계면활성제가 수난용성 약물 및 다른 계면활성제를 용해하고 있는 용액상태의 조성물을 제시하고 있는 것으로, 여기서 사용된 계면활성제들은 단순히 용액 중 수난용성 약물의 가용화를 위한 용도로 제시된 것일 뿐, 고품의 경구 제제를 개발하고자하는 본 발명과는 무관한 것이다.
- <8> 또한 대한민국 공개특허공보 제2003-0040556호에는 마크로라이드계 화합물이 고체 기제 중에 비정질 상태로 존재하는 고체분산체를 성분으로 함유하는 서방성 제제가 개시되어 있으며, 초기 용출 속도를 다소 촉진시킬 필요가 있는 경우 봉해제 또는 계면활성제를 첨가할 수 있다고 기재하고 있다. 하지만 여기서 사용된 계면활성제는 단순히 담체로 사용된 고체 기제로부터의 약물의 방출 속도가 현저하게 지연되어 지나친 서방성을 보이기 때문에 초기 용출속도를 다소 촉진시킬 필요가 있는 경우에만 사용되었다. 즉, 종래기술에서 난용성 약물의 고체분산체 조성성분으로 계면활성제가 사용되었으나, 이는 고체분산체의 담체와는 별도로 담체로부터의 난용성 약물의 용출 속도를 조절하기 위한 용도로 사용되었을 뿐이다.
- <9> 따라서 종래에 난용성 약물을 분산시키는 담체로 사용된 고품기제는 용출률에 한계가 있으며, 이를 이용하는 고체분산체는 경구흡수성에서 많은 문제점이 있었다.
- <10> 이에 본 발명자들은 상기 문제점들을 해결하기 위하여 난용성 약물인 타크롤리무스의 고체분산체를 제조함에 있어서 고체분산체의 담체기능과 용출개선 기능을 함께 수행할 수 있는 담체를 확보하고자 많은 연구를 시행하였다. 그 결과, HLB 값이 7 이상이고, 실온에서 고품인 계면활성제를 고체분산체의 담체로 사용하여 타크롤리무스 약물을 비정질 상태로 분산시킨 고체분산체를 제조함으로써 용출률 및 경구흡수율이 우수하여 생체이용률을 높일 수 있음을 확인

하였으며, 이를 이용하여 신속한 약물방출을 보이는 타크롤리무스의 제제를 제조함으로써 본 발명을 완성하였다.

- <11> 또한 계면활성제를 담체로 하는 고체분산체의 제조방법에 대한 연구결과 분무건조기 또는 유동층과립기를 사용함으로써 효과적이면서 안정적인 생산이 가능하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <12> 따라서 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스를 신속하게 용출시킬 수 있으며, 우수한 경구흡수율을 가짐으로써 생체이용률을 높일 수 있는 속용성 고체분산체를 제공함을 목적으로 한다.
- <13> 또한 본 발명은 타크롤리무스를 고체분산체로 제조하더라도 담체기능과 용출개선 기능을 한꺼번에 수행할 수 있는 고체분산체의 담체를 제공하는 것을 목적으로 하는 것이다.
- <14> 아울러 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스를 고체분산체의 담체로 HLB 값이 7 이상이며, 실온에서 고형인 계면활성제를 이용하여 분산시킨 고체분산체 및 이의 제조방법, 이를 함유하는 제제를 제공함을 목적으로 한다.

【발명의 구성】

- <15> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스를 신속하게 용출시킬 수 있으며, 우수한 경구흡수율을 가짐으로써 생체이용률을 높일 수 있는 속용성 고체분산체를 제공한다.

- <16> 또한 본 발명은 타크롤리무스를 고체분산체로 제조함에 있어 담체기능과 용출개선 기능을 한꺼번에 수행할 수 있는 고체분산체의 담체를 제공한다.
- <17> 아울러 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스를 고체분산체의 담체로 HLB 값이 7 이상이며, 실온에서 고형인 계면활성제를 이용하여 분산시킨 고체분산체 및 이의 제조방법, 이를 함유하는 제제를 제공한다.
- <18> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- <19> 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스의 신속한 약물방출을 기대할 수 있도록 타크롤리무스 고체분산체의 제조에 사용되는 담체는 본 발명의 특성상 실온에서 고형인 계면활성제이며, 친수성 정도를 나타내는 수치인 HLB 값이 7 이상인 것을 사용한다. 여기서 고체분산체의 담체로 사용할 수 있는 계면활성제로는 라우릴황산나트륨, 폴록사머류 또는 수크로오스지방산에스테르 등을 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있으며, 꼭 이에 한정되지 않고 HLB 값이 7 이상이고, 실온에서 고형인 계면활성제는 모두 사용이 가능하며, 그 양은 약물과 계면활성제가 1:1 내지 1:100 중량비로 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1:3 내지 1:50 중량비로 사용하는 것이 좋다.
- <20> 본 발명은 상기 고형의 계면활성제를 고체분산체의 담체로 사용함으로써 난용성 약물인 타크롤리무스를 신속하게 용출시킬 수 있으며, 우수한 경구흡수율을 가짐으로써 생체이용률을 높일 수 있는 속용성 타크롤리무스 고체분산체를 제조할 수 있다.
- <21> 먼저, 본 발명은 타크롤리무스와 계면활성제를 적절한 용매에 함께 용해시킨 후, 감압건조하여 용매를 제거하고 건조, 분쇄하여 계면활성제에 난용성 약물인 타크롤리무스가 분산된

고체분산체를 얻는다. 또한 본 발명에 따른 고체분산체는 상기에서 용해시킨 액을 분무건조하여 고체분산체를 제조할 수 있다. 상기 본 발명에 따른 제조 공정에서 계면활성제는 고체분산체의 담체로 작용하기 위하여 약물과 함께 용해시키는 공정이 절대적으로 필요하다.

<22> 본 발명에서 약물과 계면활성제를 용해시키는 용매는 두 가지를 동시에 용해시킬 수 있는 제약상 허용되는 용매는 모두 사용가능하며, 그 예로는 물, 에탄올, 이소프로필알콜, 디클로로메탄 또는 클로로포름 등을 단독으로 또는 2종 이상을 혼합한 액을 들 수 있으며 상기 예시된 용매에만 한정되지는 않는다.

<23> 본 발명에서 타크롤리무스 고체분산체를 제조하는 방법은 타크롤리무스와 계면활성제를 적절한 용매에 함께 용해시킨 후, 건조 및 분쇄하여 제조하거나, 타크롤리무스와 계면활성제를 적절한 용매에 용해시킨 액을 분무건조하여 제조할 수 있다. 또는, 유동층과립기를 이용하여 과립화하는 방법으로도 제조할 수 있다. 이 때 원활한 공정 수행을 위하여 제약상 허용되는 부형제를 용액에 분산시키거나, 유동층과립기에서 과립화하는 시드로 사용할 수 있는데, 여기에 사용하는 부형제는 고체분산체의 담체와는 무관한 것으로 단순히 과립화 작업을 원활하게 진행하기 위한 것이다.

<24> 본 발명에 의해 제조된 속용성 타크롤리무스 고체분산체는 우수한 용출특성과 안정성을 가지며, 또한 제조가 용이하고 흡수효율이 높으며, 변동폭이 거의 없는 우수한 경구흡수성을 갖는다.

<25> 상기 본 발명에 의해 제조된 고체분산체는 그대로 경구투여용 약제로서 사용될 수 있으며, 또한 본 발명에서 제조된 고체분산체는 제약상 허용되는 부형제, 붕해보조제, 결합제, 착색제, 안정화제, 감미제 또는 활택제등을 첨가하여 산제, 과립제, 캡셀제, 정제등을 제조할 수

있고, 정제의 형태를 코팅정으로 하기 위하여 통상적인 방법에 따라 제피제 및 가소제를 함유할 수 있다.

<26> 다음 실시예는 본 발명을 구체화하지만, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<27> 실시예 1 타크롤리무스 고체분산체의 제조

<28> 에탄올 500 mL에 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=9) 150 g을 용해시킨 액을 감압건조하고, 분쇄하여 고체분산체 입자를 제조하였다.

<29> 실시예 2 타크롤리무스 고체분산체의 제조

<30> 에탄올 500 mL에 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=9) 150 g을 용해시킨 액을 분무건조하여 고체분산체 입자를 제조하였다.

<31> 실시예 3 타크롤리무스 고체분산체의 제조

<32> 에탄올 1 L에 타크롤리무스 30 g과 라우릴황산나트륨(HLB??40) 150 g을 용해시킨 액을 분무건조하여 고체분산체 입자를 제조하였다.

<33> 실시예 4 타크롤리무스 고체분산체의 제조

- <34> 유동충과립기에 탈크 300 g을 유동시키면서 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=9) 150 g을 에탄올 500 mL에 용해시킨 액을 분무하여 고체분산체 입자를 제조하였다.
- <35> 실시예 5 타크롤리무스 고체분산체의 제조
- <36> 에탄올 500 mL에 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=9) 150 g을 용해시키고, 탈크 300 g을 가하여 현탁시킨 액을 감압건조하고, 분쇄하여 고체분산체 입자를 제조하였다.
- <37> 실시예 6 타크롤리무스 고체분산체의 제조
- <38> 에탄올 500 mL에 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=9) 150 g을 용해시키고, 탈크 300 g을 가하여 현탁시킨 액을 분무건조하여 고체분산체 입자를 제조하였다.
- <39> 실시예 7 타크롤리무스 고체분산체의 제조
- <40> 유동충과립기에 유당 300 g을 유동시키면서 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=9) 150 g을 에탄올 500 mL에 용해시킨 액을 분무하여 고체분산체 입자를 제조하였다.
- <41> 실시예 8 타크롤리무스 고체분산체의 제조
- <42> 유동충과립기에 탈크 300 g을 유동시키면서 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=7) 150 g을 에탄올 500 mL에 용해시킨 액을 분무하여 고체분산체 입자를 제조하였다.

<43> 실시예 9 타크롤리무스 고체분산체의 제조

<44> 에탄올 500 mL에 타크롤리무스 30 g과 수크로오스지방산에스테르(HLB=7) 150 g을 용해시킨 액을 감압건조하고, 분쇄하여 고체분산체 입자를 제조하였다.

<45> 제조예 1 타크롤리무스 고체분산체 캡슐의 제조

<46> 실시예 1 내지 실시예 9에서 제조한 타크롤리무스 고체분산체 입자(타크롤리무스로서 30 g 해당량)와 크로스카멜로스소듐 60 g과 스테아린산 마그네슘 45 g을 넣고 무수유당으로 총 3,000 g이 되게 맞춘 후 이를 잘 혼합한 다음, 100 mg을 4호 캡슐에 충전하여 타크롤리무스 고체분산체가 함유된 캡슐을 제조하였다.

<47> 제조예 2 타크롤리무스 고체분산체 정제의 제조

<48> 실시예 1 내지 실시예 9에서 제조한 타크롤리무스 고체분산체 입자(타크롤리무스로서 30 g 해당량)와 결정성 셀룰로오스 1,000 g, 크로스카멜로스소듐 60 g과 스테아린산 마그네슘 45 g을 넣고 무수유당으로 총 3,000 g이 되게 맞춘 후 이를 잘 혼합한 다음, 단발정제기를 이용하여 100 mg으로 타정하여 타크롤리무스 고체분산체가 함유된 정제를 제조하였다.

<49> 실험예 용출시험

<50> 제조예 1 및 제조예 2에서 제조한 타크롤리무스 고체분산체 캡슐과 정제들을 가지고 시험액을 정제수 900 mL로하여 대한약전 일반시험법 제 2법에 따라 100 rpm으로 15분간 용출시험

을 실시하고, 용출액을 취하여 0.45 μm 여과지로 여과한 여액을 검액으로 하였다. 따로 타크롤리무스 표준품을 에탄올에 녹여 1 $\mu\text{g/mL}$ 용액을 제조하여 표준액으로 하였다.

<51> 각각의 검액과 표준액을 가지고 칼럼으로는 Kromasil[®] C₁₈ (150 X 4.6 mm)을, 이동상으로 정제수, 이소프로필알콜 및 테트라히드로퓨란의 혼합액(5:2:2)을 칼럼온도 50℃에서 분당 1 mL로 유출시키며 자외부 220 nm에서 검출하여 용출률을 계산·평가하였다.

<52> 용출률 평가결과 제조예 1 및 제조예 2에서 제조한 타크롤리무스 고체분산체 캡슐 및 정제 모두에서 용출률이 75% 이상이었던 바, 종래에 소개된 조성물 및 제조방법에 비하여 본 발명에 따른 고체분산체는 용출률이 우수하여 이를 이용하여 신속한 약물방출을 보이는 타크롤리무스의 제제를 제조할 수 있으며, 또한 우수한 경구흡수율을 가짐으로 생체이용률을 높일 수 있다.

【발명의 효과】

<53> 본 발명에 따른 타크롤리무스 고체분산체는 난용성 약물인 타크롤리무스를 신속하게 용출시킬 수 있으며, 우수한 경구흡수율을 가짐으로써 생체이용률을 높일 수 있다.

<54> 또한 본 발명에 따른 고체분산체의 담체는 타크롤리무스를 고체분산체로 제조하더라도 담체기능과 용출개선 기능을 한꺼번에 수행할 수 있다.

<55> 아울러 본 발명은 난용성 약물인 타크롤리무스를 신속하게 용출시킬 수 있으며, 우수한 경구흡수율을 가짐으로써 생체이용률을 높일 수 있는 타크롤리무스의 제제를 제조하는 것이 가능하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

타크롤리무스 약물과 담체로서 HLB 값이 7 이상이고 실온에서 고형인 계면활성제로 구성됨을 특징으로 하는 고체분산체

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 계면활성제가 라우릴황산나트륨, 폴록사머류 또는 수크로스지방산에스테르 중에서 단독 또는 2종 이상 선택됨을 특징으로 하는 고체분산체

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, 타크롤리무스 약물과 계면활성제가 1 : 1 내지 1 : 100의 중량비로 구성됨을 특징으로 하는 고체분산체

【청구항 4】

타크롤리무스와 HLB 값이 7 이상이고 실온에서 고형인 계면활성제를 용매에 함께 용해시키는 단계를 포함하여 타크롤리무스 고체분산체를 건조하는 것을 특징으로 하는 고체분산체의 제조방법

【청구항 5】

제 4 항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제를 고체분산체의 담체기능을 갖지 않도록 추가로 첨가하여 제조하는 것을 특징으로 하는 고체분산체의 제조방법

【청구항 6】

제 4 항에 있어서, 타크롤리무스와 HLB 값이 7 이상이고 실온에서 고형인 계면활성제를 용매에 함께 용해시킨 용액을 제약상 허용되는 부형제에 분무하여 과립화하는 것을 특징으로 하는 고체분산체의 제조방법